AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Professor Dr. F. Haffner

Die lähmende Wirkung fettsaurer Salze auf Nervenleitung und Hefegärung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Albert Henkel
Zahnarzt
aus Brucken/Teck

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Professor Dr. U s a d e l

Berichterstatter: Prof. Dr. H a f f n e r

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit

meinen lieben Eltern!

Einfache Fettsäuren besitzen, wie schon Overton an Kaulquappen gezeigt hat, eine ihrer Lipoidlöslichkeit entsprechende echte narkotische Wirkung. Sie ist bei den Säuren mit kurzen Kohlenstoffketten relativ schwach, eine praktische Anwendung ist daher auch nie versucht worden. Lipoidlöslichkeit und narkotische Wirksamkeit nehmen zu, wenn die freie Säuregruppe durch Veresterung mit Alkoholen, Ammoniak oder Harnstoff verschlossen wird. Solche Amide und Ureide von Fettsäuren sind auch wirksam genug, um praktisch als Schlafmittel verwendet werden zu können. Das Hauptkontingent unserer Schlaf- und Beruhigungsmittel bilden Stoffe dieser Art. Im Gegensatz zu dem Ureid der zweiwertigen Malonsäure, der sogenannten Barbitursäure und ihren Derivaten, die als Natriumsalze gut wasserlöslich sind, sind die Amide und Ureide der einwertigen Fettsäuren schwer löslich und auch durch Lauge nicht ausreichend zu lösen. Im hiesigen Institut ist nun die Beobachtung gemacht worden, daß die relativ gut wasserlöslichen Natriumsalze der Fettsäuren ebenfalls eine gewisse narkotische Wirkung besitzen, was so zu erklären ist, daß bei dem Kontakt der deutlich alkalischen Lösungen der fettsauren Natriumsalze mit dem nur sehr schwach alkalischen lebenden Gewebe wieder die freien Fettsäuren entstehen und als solche narkotisch wirken. Dies war die Veranlassung, eine größere Reihe von fettsauren Salzen auf ihre narkotische Wirkung zu untersuchen. Wie bereits in der Dissertation von Höhne gezeigt werden konnte, ließen sich tatsächlich fettsaure Salze finden, die intravenös den Kaninchen verabreicht eine den barbitursauren Salzen vergleichbare echte narkotische Wirkung besitzen. Es mußte nun auch interessieren, ob auch lokal, z. B. am Nervenstamm und bei einzelligen Organismen, z. B. der Hefe, ebenfalls narkotische Wirkungen zu erzielen sind. Da insbesondere bei Fettsäuren mit längerer Kohlenstoffkette auch noch mit anderen nichtnarkotischen Wirkungen, z. B. einer Fällung der Calcium-Jonen, zu rechnen war, so mußte besonderer Wert auf die Feststellung der Reversibilität etwa eingetretener Lähmungen gelegt werden. Im folgenden wird über zwei Versuchsreihen berichtet; in der ersten wurde die Wirkung der fettsauren Salze auf die Leitfähigkeit des Froschischiadikus, in der zweiten Reihe ihre Wirkung auf die Hefegärung untersucht. Als Agenzien kamen zur Untersuchung:

1. Eine Reihe homologer einwertiger aliphatischer Säuren von der Propionsäure bis zur Laurinsäure, wobei auch einige Säuren mit verzweigter Kette zur Verfügung standen.
2. Einige ungesättigte Vertreter dieser Reihe.
4. Einige aromatisch substituierte gesättigte Fettsäuren.
5. Einige aromatisch substituierte ungesättigte Fettsäuren.
6. Einige halogenierte aromatisch substituierte Fettsäuren.
7. Einige gesättigte und ungesättigte zweiwertige Fettsäuren.
8. Drei Oxyfettsäuren.

Zum Vergleich wurde noch die lähmende Wirkung einiger bekannter Substanzen auf den Froschischiadikus untersucht.

Die untersuchten Substanzen standen teils als Natriumsalze, teils als freie Säuren zur Verfügung. Die freien Säuren wurden in äquivalenten Mengen Natronlauge gelöst und kolorimetrisch auf PH = 7,0 eingestellt.

I. Wirkung auf den Nervenstamm.

Es wurde in üblicher Weise ein Nerv-Muskelpräparat vom Frosch hergestellt und auf seine Reizbarkeit geprüft. In ein zweikammeriges Porzellanschälchen wurde in die eine Kammer Ringerlösung gebracht und in die andere Kammer die zu untersuchende Lösung. Nun wurde der periphere Teil des Nervenstammes, d. h. der Teil, der dem Kniegelenk am nächsten liegt, in die zu untersuchende Substanz und der zentrale Teil in die Ringerlosung eingelegt und in verschiedenen Zeitabschnitten durch Reizung am zentralen Teil auf eine etwaige Lähmung untersucht. Der Reizeffekt war an der Wadenmuskulatur und an den Zehen sicher zu beobachten. Gereizt wurde mit Induktionsströmen bei gleichbleibendem Rollenabstand. Zur Reizung wurde der Ischiadikus aus der Lösung herausgehoben. Das Porzellanschälchen mit dem Nervenmuskelpräparat stand in einer mit Wasser beschickten Glasschale, die oben mit einer Glasplatte zugedeckt war. Nach eingetretener Lähmung wurde das Nervenmuskelpräparat in Ringerlösung gelegt und noch etwa eine Stunde auf seine Erholung geprüft.

Die Ergebnisse der Versuche sind tabellarisch wiedergegeben. Die jeweiligen Konzentrationen, bei denen innerhalb einer Stunde gerade noch Lähmung eintrat, sind unterstrichen.

Wirkung auf Nervenstamm (Froschischiadikus)

Keine Lähmung = —
Reversible Lähmung = +
Irreversible Lähmung = ×

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten 5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Einfache aliphatische Säuren												
Propionsäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
n. Buttersäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Valeriansäure												
m/1	—	—	—	+								
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±		
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Iso-Valeriansäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	—	—	±			
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Capronsäure												
m/1	—	—	—	—	—	+						
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Iso-Capronsäure												
m/1	—	—	—	—	+							
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Diäthylessigsäure												
m/1	—	—	—	—	±							
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Caprylsäure												
m/1	×											
m/2	×											
m/4	—	+										
m/8	—	—	+									
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	±			
m/32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Caprinsäure												
m/1	×											
m/2	—	×										
m/4	—	×										
m/8	—	×										
m/16	—	×										
m/32	—	—	×									
m/64	—	—	×									
m/128	—	—	—	—	±							
m/256	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Laurinsäure												
m/2	×											
m/4	×											
m/8	—	×										
m/16	—	×										
m/32	—	×										
m/64	—	×										
m/128	—	—	—	—	—	—	—	×				
m/256	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×
m/512	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Ungesättigte aliphatische Säuren												
Crotonsäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	±					
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tiglinsäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	—	—	+			
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Diallylacetyl-buttersäure												
m/1	+											
m/2	—	+										
m/4	—	—	—	—	—	—	±					
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sorbinsäure												
m/1	—	—	+									
m/2	—	—	—	±								
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten 5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Halogenierte aliphatische Säuren												
Trichloressigsäure												
m/1	+											
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-Brombuttersäure												
m/1	—	×										
m/2	—	×										
m/4	—	—	—	—	—	—	—	+				
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±		
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-Brom-Isovoleriansäure												
m/2	—	—	—	—	—	+						
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-Brom-Capronsäure												
m/1	—	×										
m/2	—	—	×									
m/4	—	—	—	—	—	—	×					
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×		
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten 5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Einfache aromatische Säuren												
Benzoesäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	±			
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenylessigsäure												
m/1	—	+										
m/2	—	—	—	±								
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hydrozimtsäure												
m/1	—	+										
m/2	—	—	+									
m/4	—	—	—	—	±							
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Diphenylessigsäure												
m/2	×											
m/4	—	+										
m/8	—	—	—	—	—	—	—	±				
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Ungesättigte aromatische Säuren												
Zimtsäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	+					
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Atropasäure												
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenyl-äthylacryl-säure												
m/1	+											
m/2	—	+										
m/4	—	—	—	—	—	—	—	+				
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±		
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenylpropyl-acrylsäure												
m/4	—	+										
m/8	—	—	—	—	±							
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Diphenyl-acrylsäure												
m/8	+											
m/16	+											
m/32	—	±										
m/64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Halogenierte aromatische Säuren												
Ortho-Chlorbenzoesäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Meta-Chlorbenzoesäure												
m/2	—	+										
m/4	—	—	+									
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	±			
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Para-Chlorbenzoesäure												
m/2	—	—	+									
m/4	—	—	—	+								
m/8	—	—	—	—	—	—	—	±				
m/16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten 5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Dikarbonsäuren												
Malonsäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glutarsäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Weinsäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ungesättigte Dikarbonsäuren												
Fumarsäure								Zuckungen				
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Maleinsäure								Zuckungen				
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Oxykarbonsäuren												
Milchsäure												
m/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mandelsäure												
m/1	—	—	±					Zuckungen				
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Salicylsäure												
m/2	—	—	—	—	—	—	—	—	+			
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Besondere Substanzen

Substanz und Konzentration	Zeit in Minuten 5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Veronalnatrium Mol. 206,1												
m/1	—	—	+									
m/2	—	—	—	—	±							
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Luminalnatrium- Mol. 254,1												
m/1	—	+										
m/2	—	—	—	—	±							
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urethan Mol. 87												
m/1	+											
m/2	—	+										
m/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±		
m/8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Novocain- Hydrochlor. Mol. 272,6												
2 %	—	+										
1 %	—	—	+									
0,5 %	—	—	—	+								
0,1 %	—	—	—	—	±							
0,05 %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie aus den Tabellen hervorgeht, lassen sich in der Tat für die Mehrzahl der untersuchten fettsauren Salze Konzentrationen feststellen, die eine echte, reversible Lähmung des Ischiadikus bewirken. Die notwendigen Konzentrationen sind sehr verschieden. Bei den Fettsäuren mit kurzer Kohlenstoffkette sind erst recht hohe (m/1 und m/2) Konzentrationen wirksam. Mit Verlängerung der Kette sinkt die notwendige Wirkungskonzentration stark ab, z. B. bei Caprylsäure auf m/16, Caprinsäure m/128. Da die Wirkung glatt reversibel ist, ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß es sich auch bei den in diesen Konzentrationen wirksamen Fettsäuren um eine narkotische auf ihrer Lipoidlöslichkeit beruhenden Wirkung handelt, und nicht etwa um einen andersartigen durch Hypertonie zustande gekommenen Effekt. Die Lähmung tritt um so früher ein, je höher die angewandte Konzentration ist.

Zeichen einer der Narkose vorausgehenden Erregungswirkung waren bei den lähmend wirkenden Salzen nicht zu beobachten. Auch das spricht gegen eine andersartige durch Hypertonie oder Kalkfällung zustande kommende Wirkung. Erregungserscheinungen, in lang anhaltenden fibrillären Zuckungen bestehend, waren dagegen bei einigen nicht reversibel lähmenden Säuren zu beobachten, z. B. bei den ungesättigten Dikarbonsäuren. Außer den reversiblen Lähmungen wurden auch irreversible beobachtet, so bei den Fettsäuren ab achtgliedrigen Kohlenstoffketten. Ob diese irreversible Wirkung auf den kalkfällenden Eigenschaften dieser höheren Fettsäuren oder auf einer anderen, in ihrer starken hämolytischen Wirkung zum Ausdruck kommenden Giftigkeit beruht, muß dahingestellt bleiben.

Was den Zusammenhang von Konstitution und narkotischer Wirkung betrifft, so ist bereits auf die Zunahme der Wirksamkeit mit der Verlängerung der Kohlenstoffkette hingewiesen worden. Die Verzweigung der Kette wirkt nicht gleichartig. Bei der Valeriansäure zeigt die Iso-Form eine Verminderung, bei den Säuren mit sechs Kohlenstoffen zeigen die verzweigten Ketten dagegen eine Erhöhung der Wirksamkeit gegenüber der normalen Form; erheblich ist der Unterschied jedoch in keinem Falle.

Auch zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren besteht kein wesentlicher Wirksamkeitsunterschied. Dagegen zeigen, wie zu erwarten war, die halogensubstituierten Säuren eine deutliche Wirkungssteigerung, wie es nach der allerdings nur kleinen Reihe zu sein scheint, eine um so deutlichere, je kürzer die Kohlenstoffkette ist. Es ist aber nicht nur die narkotische Wirkung, sondern, wie die Bromcapronsäure zeigt, auch die irreversible Giftwirkung durch die Bromeinführung gesteigert.

Die aromatisch substituierten Säuren wirken, soweit sie mit aliphatischen gleicher Kohlenstoffzahl verglichen werden können, schwächer als diese.

Zwischen aromatisch substituierten gesättigten und ungesättigten Fettsäuren besteht, wie wenigstens die Zimtsäure zeigt, ebenfalls kein wesentlicher Wirkungsunterschied. Wie die Benzoesäure ergibt, hängt der Einfluß einer Halogensubstitution im Ring wesentlich von der Stellung des Halogens ab. Die stärkeren Dikarbonsäuren zeigen auch in den höchsten anwendbaren Konzentrationen keine narkotische Wirkung, was mit ihrer Säurenatur zusammenhängen dürfte. Zum Schluß mögen die Fettsäuren in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit genannt werden, bei denen noch Wirkung in isotonischer oder unterisotonischen Konzentrationen vorhanden ist und deshalb vielleicht einmal eine praktische Anwendung als Lokalanästhetika in Frage kommen könnte.

Caprinsäure	(Grenzkonzentration	m/128)
Diphenylacrylsäure	(„	m/32)
Caprylsäure	(„	m/16)
Phenylpropylacrylsäure	(„	m/8)
Phenyläthylacrylsäure	(„	m/8)
Diphenylessigsäure	(„	m/8)
Brombuttersäure	(„	m/8)
Meta-Chlorbenzoesäure	(„	m/8)
Para-Chlorbenzoesäure	(„	m/8)

II. Hefegärung.

In mehrere Erlenmeyer-Kolben wurde jeweils 5 cm^3 von der zu untersuchenden Lösung gebracht, und zwar in verschiedenen Konzentrationen, m/2, m/4, m/8 usw. Ein Kolben wurde als Kontrolle mit Wasser angesetzt. In jeden Kolben kamen außerdem 5 cm^3 einer 10%igen Zuckerlösung und 1 cm^3 einer 10%igen Hefeaufschwemmung (Bäckerhefe). Die Konzentration in Bezug auf Zucker betrug somit etwa 5 %, in Bezug auf Hefe etwa 1 %. Die Ansätze blieben zwecks Temperaturausgleichs etwa eine Stunde stehen. Auf jeden Erlenmeyer-Kolben wurde dann ein luftdicht abschließender Gummipfropfen gesteckt, durch den eine U-förmig graduierte Glasröhre in den Innenraum des Kolbens hineinragte. Die U-Röhre war teilweise mit Wasser gefüllt und an der Verschiebung der Wassersäule wurde die Gasentwicklung abgelesen.

Die Ergebnisse der Versuche sind tabellarisch wiedergegeben. Die jeweiligen Konzentrationen, unter denen etwa halb so viel CO_2 wie von der Kontrolle entwickelt wurde, sind unterstrichen (Halbwertskonzentration).

Wirkung auf Hefegärung

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048	K
Einfache aliph. Säuren													
Propions.	2		2,2	3,1	3,6	3,9	4,3	4,4					5,0
	3		4,6	6,0	7,7	8,2	8,7	8,7					8,8
n. Buttersäure	2	0	0,1	2,2	4,3	5,5							4,7
	3	0,9	1,2	4,6	7,7	9,2							7,3
Valeriansäure	2	1,6	1,9	2,4	2,7	3,0	3,9						5,8
	3	2,4	3,3	4,0	4,9	5,6	6,5						9,6
Iso-Valeriansäure	2			2,3	3,4	4,2	5,2	5,3	5,7				5,5
	3			4,5	6,4	7,3	8,8	8,5	9,1				8,8
Capronsäure	2	1,3	1,8	2,1	2,2	2,6	2,9						4,5
	3	1,7	2,5	3,1	3,4	4,0	4,9						9,1
Iso-Capronsäure	2		2,2	2,4	2.5	2,7	3,1	3,5					4,6
	3		3,4	4,0	4,2	4,7	5,8	6,3					8,2
Diäthylessigsäure	2		3,4	4,6	5,4	6,5	7,7	7,0					6,6
	3		5,1	7,5	8,6	10,2	11,7	10,3					9,4
Caprylsäure	2						1,9	2,2	2,6	3,5	4,1	4,7	5,6
	3						2,8	3,6	4,2	5,8	6,6	7,8	9,7

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048	K
Caprinsäure	2							0,5	0,6	1,1	1,7	2,6	6,0
	3							1,0	1,1	1,7	3,1	4,9	10,0
Laurinsäure	2					0	0	0,3	2,4	5,2			6,0
	3					0	0	0,5	4,2	8,7			9,2
Ungesätt. aliphat. Säuren													
Crotonsäure	2	2,0	2,9	3,7	4,4	6,5	7,2						6,0
	3	3,0	4,4	6,4	8,7	12,2	12,8						9,8
Tiglinsäure	2	1,3	1,7	2,5	2,8	4,0	5,0						5,4
	3	1,8	2,9	4,3	4,8	7,4	9,0						9,8
Diallylacetylbuttersäure	2		1,8	2,5	4,7	6,6	8,1	9,7					7,6
	3		2,5	4,0	8,2	11,5	13,6	15,3					11,5
Sorbinsäure	2		1,5	1,7	2,1	2,5	3,1	3,4					6,4
	3		2,0	2,4	3,1	3,7	4,5	5,2					9,5
Halogenierte aliphat. Säuren													
Trichloressigsäure	2	3,9	4,5	5,1	5,1	5,1	4,1						5,5
	3	7,3	7,9	9,1	9,3	7,3	7,6						9,5
α-Brombuttersäure	2		2,1	2,7	3,6	4,7	5,5	5,4					5,3
	3		3,5	4,5	6,5	8,0	9,3	9,1					8,7

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	K
α-Brom-Isovaleriansäure	2			1,2	2,0	3,3	5,1	6,3	6,6			6,6
	3			1,5	2,5	4,7	8,2	10,6	11,5			10,5
α-Brom-Capronsäure	2			1,4	1,5	3,6	5,4	6,1	6,7			6,1
	3			1,5	1,6	4,7	8,0	9,2	9,8			9,4
Einfache aromatische Säuren												
Benzoesäure	2		0,7	0,8	1,2	1,2	1,4	2,3				3,9
	3		1,1	1,2	2,0	2,2	3,5	4,3				8,0
Phenylessigsäure	2			2,2	2,7	3,2	3,4	4,5				4,3
	3			4,0	4,7	6,1	6,5	8,3				8,2
Hydrozimtsäure	2		1,2	2,8	2,4	2,6	3,0	2,9				4,7
	3		1,7	2,8	4,2	4,6	5,1	5,2				8,7
Ungesättigte aromat. Säuren												
Zimtsäure	2		1,5	1,6	1,7	1,9	2,2	2,4				4,6
	3		1,8	2,0	2,2	2,7	3,2	4,1				8,4
Atropasäure	2			1,9	3,7	4,7						6,5
	3			3,1	5,9	8,7						10,1
Phenyläthylacrylsäure	2						1,6	2,0	3,0	4,0	6,5	6,9
	3						2,1	3,0	4,5	5,9	9,7	9,7
Phenylpropylacrylsäure	2							1,5	1,8	2,3	3,0	5,6
	3							2,8	3,2	4,3	5,4	9,1
Diphenylacrylsäure	2							1,3	1,7	2,1	3,1	6,2
	3							1,6	2,3	3,0	4,2	9,2

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen 1/2	1/4	1/8	1/16	4/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	K
Halogenierte aromat. Säuren												
Ortho-Chlorbenzoesäure	2		0,9	1,5	2,2	2,4	2,8	3,7				5,7
	3		1,5	2,5	3,4	4,1	4,4	6,1				9,3
Metachlorbenzoesäure	2		1,0	1,1	1,5	1,7	2,4	3,0				6,2
	3		1,5	1,6	2,3	3,1	4,2	5,0				10,2
Para-Chlorbenzoesäure	2				1,2	1,4	1,5	1,7	2,0	2,7		5,2
	3				1,8	2,0	2,3	2,8	3,5	4,7		9,1
Ungesättigte Dikarbonsäuren												
Fumarsäure	2		6,3	6,0	6,8							6,8
	3		9,4	8,5	9,2							9,4
Maleinsäure	2		2,6	3,8	4,5	4,3	5,2	5,2				5,2
	3		5,3	7,3	8,0	7,5	9,2	8,8				8,2
Oxykarbonsäuren												
Milchsäure	2	6,3	6,5									6,8
	3	8,8	9,3									9,4
Mandelsäure	2			7,0	6,9	7,1						6,5
	3			11,9	11,5	11,7						10,9
Salicylsäure	2			1,3	2,6	4,4	6,4	7,9	8,2			6,5
	3			1,9	4,0	6,6	9,5	11,5	11,7			9,1

Die Einwirkung der untersuchten Substanzen auf Hefegärung entspricht insofern ihrer Wirksamkeit auf den Ischiadikus, als Stoffe im allgemeinen auch auf die Hefe um so stärker wirksam sind, je deutlicher sie am Nerven narkotisch wirken. Die Halbwertskonzentrationen der Hefeversuche liegen durchweg ziemlich erheblich unter den nervenlähmenden Konzentrationen. Das Verhältnis von nervenlähmender Konzentration und Halbwertskonzentration wechselt allerdings bei den einzelnen Stoffen aus noch nicht ersichtlichen Gründen. Eine besonders deutliche Wirksamkeitserhöhung gegenüber der Hefe zeigt die Benzoesäure, die Parachlorbenzoesäure, Zimtsäure und die untersuchten Acrylsäuren und auch Capronsäure, Caprinsäure und Caprylsäure.

Zum Schluß wurde die narkotische Wirkung auf die Gärung an einigen Mitteln noch auf ihre Reversibilität untersucht. Zu diesem Zwecke wurden die Versuche ebenso angesetzt wie früher. Nach etwa 4 Stunden wurden dann die Hefezellen durch Zentrifugieren von der Narkotikumlösung getrennt und einmal ausgewaschen. Darauf wurde die ausgewaschene Hefe mit 5 %iger Zuckerlösung neu zur Gärung angesetzt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen, daß auch bei der Hefegärung die Reversibilität deutlich zu beobachten ist.

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen						
		1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	K
Capronsäure	2	2,4	2,5	2,6	3,0			5,0
	3	3,5	3,8	4,1	5,2			7,5
nach Auswaschung	2	4,0	3,9	4,1	4,2			4,1
	3	6,1	6,0	6,2	6,4			6,3
Caprylsäure	2		1,6	1,7	1,9	2,0	2,5	4,3
	3		2,3	2,4	2,7	3,4	4,7	7,1
nach Auswaschung	2		2,3	4,1	4,2	4,3	4,1	4,2
	3		3,6	7,2	7,3	7,5	7,2	7,3
Phenylpropyl-	2		1,5	1,6	1,8	1,9	2,8	4,9
acrylsäure	3		2,2	2,4	2,8	3,0	4,0	7,7
nach Auswaschung	2		2,8	3,1	3,3	3,2	3,4	4,0
	3		4,3	4,7	5,0	4,9	5,3	6,0

Substanz	Std.	Molekulare Komposition der Substanzen						
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	K
Urethan	2	5,8	10,0	10,6	10,5			10,8
	3	8,8	14,8	15,4	15,3			15,8
nach Aus-	2	9,0	10,8	9,0	9,1			9,3
waschung	3	13,6	15,3	13,5	13,6			13,8
Veronal-	2	0,3	0,4	0,6	1,4	4,0		10,0
natrium	3	0,4	0,5	1,2	3,9	9,0		15,0
nach Aus-	2	7,4	7,2	8,1	7,6	7,3		8,8
waschung	3	11,8	11,7	12,8	12,5	12,0		13,9
Luminal-	2		0,5	1,1	3,2	8,0	9,7	10,5
natrium	3		0,8	2,2	6,9	13,2	15,0	15,2
nach Aus-	2		5,3	4,9	4,7	7,0	7,2	7,2
waschung	3		9,7	9,5	10,9	13,1	13,2	13,2

Uebersichtstabelle

irreversibel = ( )

Einfache aliphatische Säuren

Substanz	Grenzkonzentration für Nervenlähmung (innerhalb 1 Std.)	Halbwertskonzentration bei Hefegärung
Propionsäure C_2H_5COOH	bei m/1 keine Lähmung	m/4
n-Buttersäure C_3H_7COOH	m/1 (50')	m/8
Valeriansäure C_4H_9COOH	m/2 (50')	m/16
Iso-Valeriansäure C_4H_9COOH	m/1 (45')	m/8
Capronsäure $C_5H_{11}COOH$	m/2 (60')	m/64
Iso-Capronsäure $C_5H_{11}COOH$	m/2 (55')	m/8
Diäthylessigsäure $C_5H_{11}COOH$	m/1 (25')	m/4
Caprylsäure $C_7H_{15}COOH$	m/16 (45')	m/512
Caprinsäure $C_9H_{19}COOH$	m/128 (25')	m/2048
Laurinsäure $C_{11}H_{23}COOH$	m/256) (60')	m/256

Ungesättigte aliphatische Säuren

Substanz	Grenzkonzentration für Nervenlähmung (innerhalb 1 Std.)	Halbwertskonzentration bei Hefegärung
Crotonsäure C_3H_5COOH	m/1 (35')	m/4
Tiglinsäure C_4H_7COOH	m/2 (60')	m/16
Diallylacetylbutters. $(CH_2CHCH_2)_2 CHCOC_3H_6COOH$	m/4 (35')	m/8
Sorbinsäure C_5H_7COOH	m/2 (20')	m/64

Halogenierte aliphatische Säuren

Trichloressigsäure CCl_3COOH	m/2 (60')	Schwache Hemmung bei m/2
α-Brombuttersäure $C_3H_6BrCOOH$	m/8 (50')	m/8
α-Brom-Isovaleriansäure $C_4H_8BrCOOH$	m/4 (60')	m/32
α-Brom-Capronsäure $C_5H_{10}Br\ COOH$	(m/8) (50')	m/32

Einfache aromatische Säuren

Benzoesäure C_6H_5COOH	m/2 (45')	m/128
Phenylessigsäure $C_6H_5 . CH_2 . COOH$	m/2 (20')	m/8
Hydrozimtsäure $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$	m/4 (25')	m/16
Diphenylessigsäure $(C_6H_5)_2 : CH . COOH$	m/8 (40')	

Ungesättigte aromatische Säuren

Substanz	Grenzkonzentration für Nervenlähmung (innerhalb 1 Std.)	Halbwertskonzentration bei Hefegärung
Zimtsäure $C_6H_5 . CH : CH . COOH$	m/4 (60')	m/128
Atropasäure $C_6H_5(CH_2)CCOOH$	keine Lähmung bei m/4	m/16
Phenyläthylacrylsäure $C_6H_5 . (C_2H_5)C : CHCOOH$	m/8 (50')	m/256
Phenylpropylacrylsäure $C_6H_5 . (C_3H_7)C : CHCOOH$	m/8 (25')	m/512
Diphenylacrylsäure $(C_6H_5)_2 : C : CHCOOH$	m/32 (10')	m/1024

Halogenierte aromatische Säuren

Ortho-Chlorbenzoesäure $C_6H_4ClCOOH$	m/2 (60')	m/64
Meta-Chlorbenzoesäure $C_6H_4ClCOOH$	m/8 (45')	m/128
Para-Chlorbenzoesäure $C_6H_4ClCOOH$	m/8 (40')	m/512

Dikarbonsäuren

Malonsäure $COOHCH_2COOH$	keine Lähmung bei m/2	
Glutarsäure $COOH(CH_2)_3COOH$	keine Lähmung bei m/2	
Weinsäure $COOH . CHOH . CHOH . COOH$	keine Lähmung bei m/2	

Ungesättigte Dikarbonsäure

Substanz	Grenzkonzentration bei Nervenlähmung (innerhalb 1 Std.)	Halbwertskonzentration bei Hefegärung
Fumarsäure COOH . CH : CH . COOH	keine Lähmung bei m/2	keine Hemmung bei m/4
Maleinsäure COOH . CH : CH . COOH	keine Lähmung bei m/2	m/4

Oxylkarbonsäuren

Milchsäure CH_3 . CHOHCOOH	keine Lähmung bei m/1	keine Hemmung bei m/2
Mandelsäure C_6H_5 . CHOHCOOH	m/1 (15')	keine Hemmung bei m/8
Salicylsäure $C_6H_4OHCOOH$	m/4 (60')	m/16

Zusammenfassung.

Es wurden die neutralen Natriumsalze einer Reihe von Fettsäuren auf ihre lokale narkotische Wirksamkeit gegenüber dem Nervenstamm (Froschischiadikus) untersucht und außerdem ihre Lähmungswirkung auf die Hefegärung gemessen. Die wirksamen Grenzkonzentrationen sind in der vorausgehenden Uebersichtstabelle zusammengestellt. Es handelt sich bei der Lähmungswirkung der untersuchten Salze offensichtlich um eine echte narkotische Wirkung, die von andersartigen irreversiblen Giftwirkungen abgegrenzt werden kann und deren Zustandekommen wir auf die aus den Salzlösungen hydrolytisch frei gemachten Fettsäuren zurückführen möchten. Der Einfluß der Konstitution macht sich in gleicher Weise bemerkbar wie er aus der Wirkung anderer analoger organischer Verbindungen erhoben worden ist.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Haffner meinen herzlichsten Dank aussprechen für das mir überlassene Thema und für seine Anleitung und Mithilfe. Ebenso möchte ich Herrn Dr. W. Schmid, Assistent am Pharmakologischen Institut, für seine Anleitung herzlich danken.

Lebenslauf.

Am 17. Juni 1913 wurde ich, Albert Henkel, in Brucken/Teck geboren. In Kirchheim/Teck besuchte ich die Elementarschule und dann die Oberrealschule und legte dort Ostern 1933 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1933 kam ich nach Tübingen, um Zahnheilkunde zu studieren. Im Sommer 1934 bestand ich in Tübingen mein Latinum und im Februar 1935 legte ich ebenfalls in Tübingen die zahnärztliche Vorprüfung ab. Vom April 1935 bis November 1935 war ich im Landdienst. Anschließend studierte ich wieder in Tübingen weiter und legte im Frühjahr 1937 die zahnärztliche Staatsprüfung ab.